

Über Krebs und Kinderkrebs

Was ist Krebs?

Der „Krebs“ (abgeleitet von der Ähnlichkeit geschwollener Venen um einen Tumor mit den Gliedern eines Krebses) ist seit Hippokrates das Symbol für alle bösartigen Geschwülste. Noch heute ist der Krebs behaftet mit der Angst vor dem Unbekannten, dem Unerforschten, dem Tode. Der Krebs steht in den entwickelten Industriestaaten (nach Herz- und Kreislaufkrankheiten) an zweiter Stelle der Todesursachen beim Menschen (Magrath u. Litvak, 1993). Auch bei Kindern (die Neugeborenenperiode ausgenommen) sind die Krebserkrankungen nach den Unfällen trotz aller Therapiefortschritte die zweithäufigste Todesursache mit rund 50 auf eine Million Gleichaltrige (EG: 1979–88, Marfos u. Olsen, 1993).

Das Charakteristische jeder Krebserkrankung ist die unkontrollierte Zellteilung mit Anhäufung von immer mehr gleichartigen Zellen an einer oder vielen Stellen im Körper eines Patienten. Die ständig sich teilenden Krebszellen vermehren sich auf viele Billionen und erscheinen dann oft im Kindesalter sogar sichtbar (Abb. 1a, 1b) als Tumor ($\beta\gamma\kappa\omicron\varsigma$ =Höcker, Anschwellung). Man muß sich vorstellen, daß eine Billion ($= 10^{12}$) Zellen etwa ein Kilogramm wiegen, und eine Million ($= 10^6$) Zellen etwa ein Gramm!

Diese Krebszellmassen wachsen zerstörerisch nicht nur in umgebende lebenswichtige Organe ein, sondern können sich auch auf dem Blut- und Lymphwege weit weg vom Ursprungsort absiedeln, also Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden (Abb. 2a, 2b).



Abb. 1a: Deutliche Bauchvorwölbung bei einem 5-jährigen Knaben mit Nierentumor (Nephroblastom oder WILMS-Tumor).

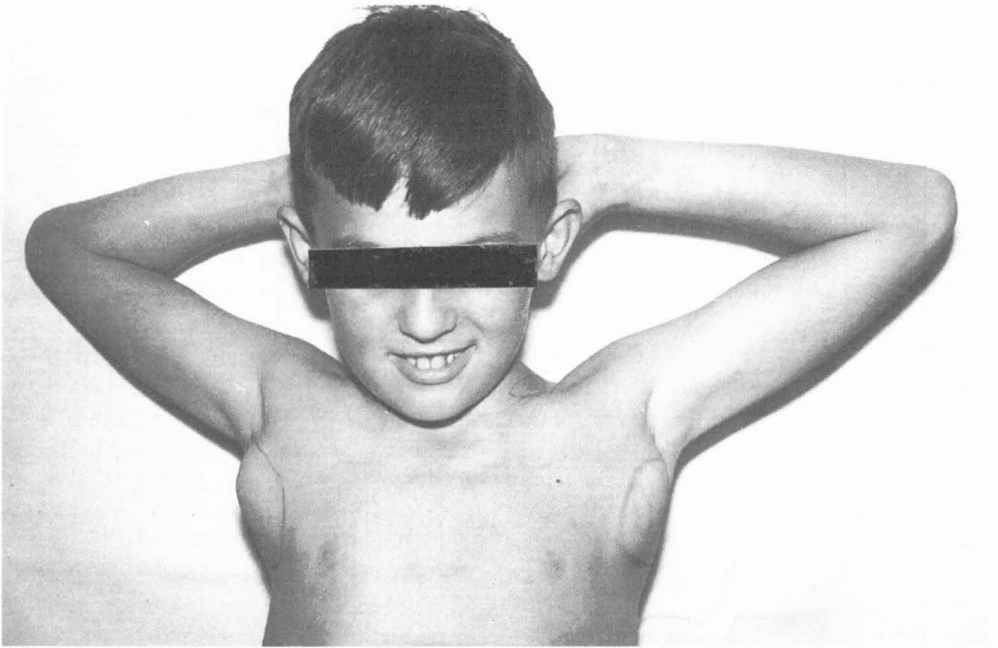


Abb. 1b: Deutlich beidseitige Achselschwellung bei einem 10-jährigen Knaben mit Lymphknotentumor (Non-Hodgkin-Lymphom).

Durch die Krebszellwucherung werden die normalen Organe im Körper des Menschen beeinträchtigt und schließlich zerstört. Je nach Sitz der Geschwulst unterscheiden sich die Anfangssymptome, zum Beispiel: Bei Tumoren oder Metastasen im Gehirn kommt es zu Kopfschmerzen und Nüchternbrechen. Bei Tumoren oder Metastasen in der Leber kann Gelbsucht auftreten. Bei der Leukämiezellvermehrung im Knochenmark kann es durch Verdrängung und Unterdrückung der normalen Blutkörperchenproduktion zu bedrohlichen Blutungen, Blässe und Infektionen kommen. Ist die Lunge voll mit Krebszellen, stehen Husten, Blausucht und Atemnot im Vordergrund. Ist der Darm befallen, so kann es zu kleineren oder größeren Darmblutungen kommen, manchmal auch zu Darmverschluß mit Erbrechen und Abmagerung. Bei Absiedelungen in das Skelett können unerträgliche Knochenschmerzen auftreten.

Wie entsteht Krebs?

Aus jeder einzelnen Zelle der Organe des Menschen kann eine Krebsgeschwulst entstehen. Krebs ist also „Fleisch vom eigenen Fleisch“. Die Krankheitssymptome werden durch eigene Zellen verursacht, nicht durch Erreger oder Fremdstoffe, die von außen in den Körper dringen.

Der größte Risikofaktor für die Krebsentstehung ist das zunehmende Lebensalter! Je älter der Mensch wird, um so größer wird die Krebsanfälligkeit! Diese Zunahme der Krebserkrankungen mit dem Alter ist ein allgemein biologisches Phänomen und wird geradezu dramatisch bei Haustieren beobachtet (Priester u. Mantel, 1971). Die Krebserkrankungen der Menschen im Lebensalter von unter 60 Jahren haben im letzten Jahrhundert nicht zugenommen, wohl aber die der älteren, da im Durchschnitt der Mensch heute viel älter wird als vor 100 Jahren.

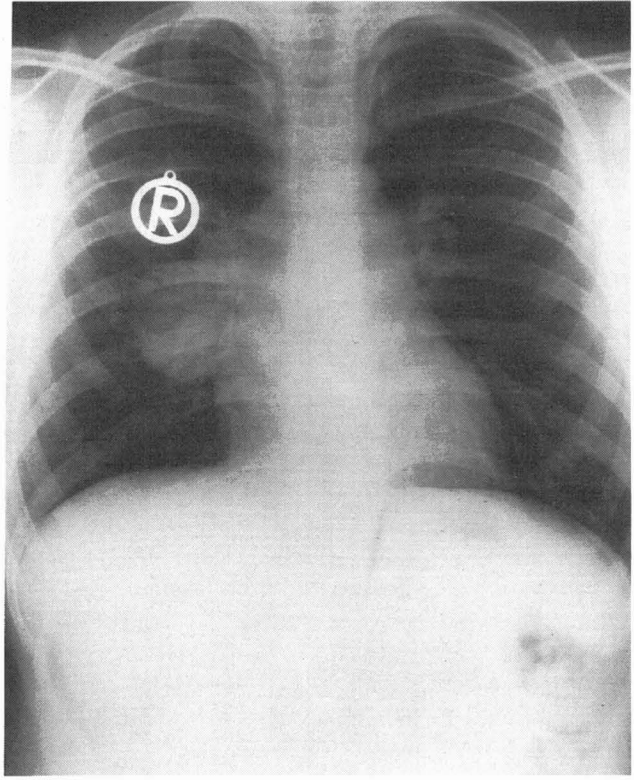
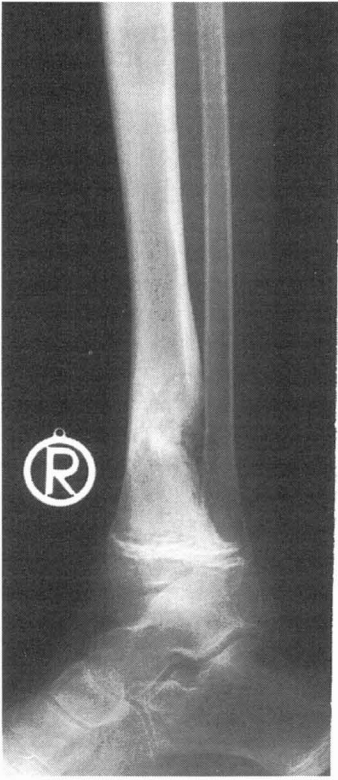


Abb. 2a: Röntgenbild des rechten Unterschenkelknochens bei einem 13-jährigen Knaben mit Zerstörung des unteren Tibiaknochens durch ein EWING-Sarkom.

Abb. 2b: Röntgenbild desselben Patienten mit großem Rundherd (EWING-Sarkom-Metastase) in der rechten Lunge.

Beim Kind ist der Krebs 100mal seltener als beim über 50 Jahre alten Erwachsenen. Durch das Altern werden die Zellen im Körper eines Menschen – und diese betragen in ihrer Gesamtzahl ja über 10^{14} ! – immer brüchiger und anfälliger für Fehler, zum Beispiel bei den ständigen Zell- und Gewebserneuerungen im Darm, an der Haut, im Knochenmark, an den inneren Organen.

Man muß sich vorstellen, daß im Laufe eines Lebens unvorstellbar viele Zellteilungen im Menschen ablaufen, nämlich an die 10^{16} – das sind mehr als Trillionen! Die spontane Mutationsrate, also die mögliche Fehlerquote dabei, beträgt 10^{-6} , das heißt bei einer Million Zellteilungen kann ein Fehler entstehen.

Dieser Fehler wird aber in den meisten Fällen sofort repariert. Ist jedoch dieser (DNA-) Reparaturmechanismus gestört wie bei einigen seltenen Erbkrankheiten im Kindesalter (zum Beispiel Ataxia teleangiectasia), so beobachten wir dabei das höchste Leukämie- und Krebsentstehungsrisiko. Die Erbmasse jeder einzelnen Zelle enthält die Chromosomen mit dem äußerst langen Kettenmolekül Desoxyribonukleinsäure (DNA). Die darauf liegenden Gene werden durch die Reihenfolge der Nucleotide bestimmt. Eine Zellteilung mit Teilung und Verdoppelung der im Mikroskop sichtbar werdenden 46 Chromosomen bzw. 23 Chromosomenpaare ist ein so komplizierter Vorgang, daß man sich

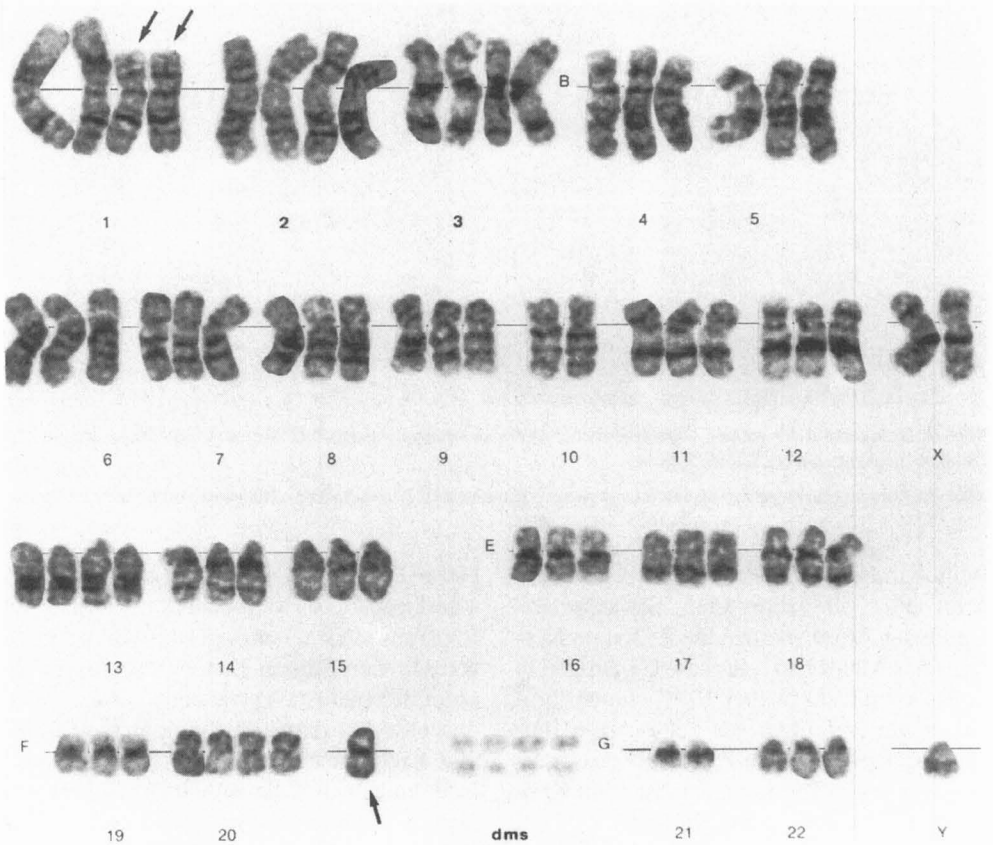
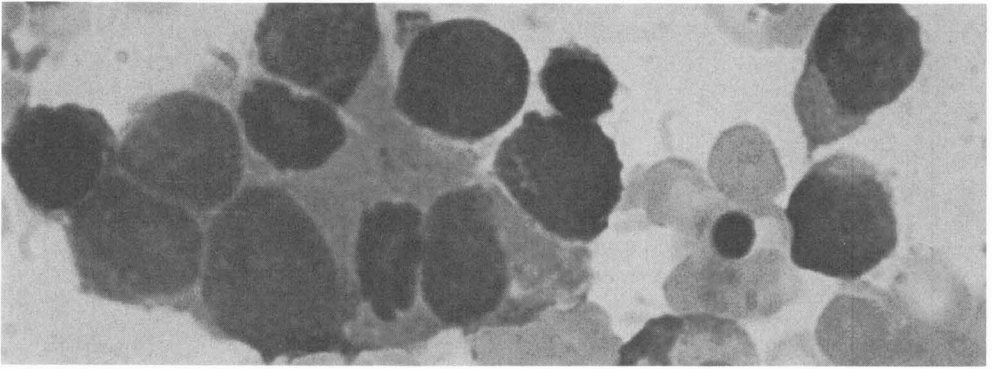


Abb. 3a: Mikrophotographie von Tumorzellen aus dem Knochenmark eines 15 Monate alten Knaben mit Neuroblastom (mit einer fast vollendeten Zellteilung).

Abb. 3b: Chromosomenanalyse (Karyogramm) einer sich teilenden Neuroblastomzelle mit numerischen (Chromosomenzahl 73, die Chromosomenhomologe sind statt zweifach auch drei- und vierfach vorhanden) und strukturellen Veränderungen: dm's (double minute's) sind paarige, winzige Chromosomenabschnitte, die das Oncogen n-myc vielfach vermehrt enthalten. 4 1er Chromosomen haben durch Verkürzung und Translokation (Pfeile) am kurzen Arm von 2 Chromosomenhomologen wahrscheinlich die dort sitzenden Tumorsuppressorgene verloren.

wundert, daß nicht ständig schlimme Fehler passieren. In den Krebszellen (Abb. 3a) sind Chromosomenzahl und/oder Chromosomen bzw. DNA-Abschnitte praktisch immer verändert (Abb. 3b). Chromosomenstücke mit Wachstumsförderungs- oder Wachstumsbremsgenen („Tumorsuppressorgene“, Anders, 1967) werden dabei verschoben und durch die Störung des DNA-Gleichgewichtes in der Zelle (Pienta et al., 1989) wahrscheinlich zur falschen Zeit an- oder ausgeschaltet. Die Chromosomenanalyse der Leukämie- bzw. Tumorzellen kann dem Kliniker wichtige Hinweise zur Diagnose (Lampert et al., 1991; Raimondi, 1993) und Prognose (Christiansen u. Lampert, 1988) geben. Verstärkte Zellteilungen als Krebsentstehungsvoraussetzung (Preston-Martin et al., 1990) können innerhalb bestimmter Zellgewebe durch örtliche Reize ausgelöst werden oder auch besonders im Kleinkindalter, durch häufige Virusinfektionen (zum Beispiel Masern, Windpocken, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, „Erkältungs“-Viren und andere) hervorgerufen werden. Diese Viren beeinflussen besonders die Zellen von Blut, Knochenmark und Lymphknoten und könnten daher indirekt an der Leukämieentstehung beteiligt sein.

Wie kann man Krebs verhüten?

Verhüten kann man den Krebs bei Kindern kaum – denn Kinderkrebskrankheiten sind andere als Erwachsene-Krebskrankheiten (Doll, 1989). Kinderkrebs entsteht wahrscheinlich zufällig durch „Webfehler der Natur“ oder durch Stimulationen übrig gebliebener embryonaler Zellnester. Verhüten kann man aber den Krebs bei Erwachsenen: Ohne Rauchen und durch Verzicht auf zu fettreiche, schlackenarme Kost gäbe es viel weniger Lungen- und Darmkrebs (Doll, 1991). Nach manchen Schätzungen könnten durch Wegfall der Nikotinsucht die Gesamt-Krebstodesfälle um ein Drittel gesenkt werden!

Extreme Strahlenbelastungen, zum Beispiel durch ständiges Ultraviolettlicht der Sonne oder radioaktive Strahlen in großer Nähe von Atombombenexplosionen, Kernkraftwerksunfällen (Tschernobyl) oder medizinisch-therapeutische (Röntgen, Kobalt, Cäsium, Elektronen, Neutronen) Bestrahlungen können an sich teilenden Zellen Schäden setzen mit erhöhtem Risiko zur krebsigen Entartung. Ganz entscheidend ist aber hierbei die Dosis!

Niedrigdosierungen wie bei kurzzeitigen Sonnenbädern oder diagnostischen Röntgenuntersuchungen sind harmlos (Linos et al., 1980); ja werden sogar wie zum Beispiel beim Bad Gasteiner Stollen mit Radiumemanation zu Heilzwecken verwandt.

Daß durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen örtliche Organkrebsfrüherzeitig entdeckt und dadurch erfolgreich entfernt werden können, versteht sich von selbst. Worauf ist zu achten: Knoten in der weiblichen Brust, Blutungen aus den Darm- oder Genitalwegen, Vergrößerung und „Schwärzung“ von Hautpigmentmälern, besondere Anschwellungen, chronischer Husten, unerklärte Gewichtsabnahme, bestimmte Schmerzen.

Welche Kinderkrebsarten gibt es?

Wie schon erwähnt, ist der Krebs im Kindesalter selten. Pro Jahr erkranken zum Beispiel in der Bundesrepublik Deutschland aus einer Million Kinder (das heißt unter 15-Jährige) nur 130–140 Individuen an bösartigen Krankheiten (Haaf et al., 1993). Dieses Krebsvorkommen bei Kindern ist weltweit in den industrialisierten Staaten etwa dieselbe (Parkin et al., 1988) und seit Jahrzehnten konstant geblieben. Daß in den Kinderkliniken und in der Öffentlichkeit der Kinderkrebs viel mehr Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat, kommt davon, daß der Kinderkrebs in vielen Fällen heilbar geworden ist und dadurch die Zahl der Betroffenen immer größer wird. Krebsarten im Kindesalter gibt es nicht viel mehr als 10. Häufigste Krebserkrankung bei

Kindern ist die Lymphoblastenleukämie (bei erwachsenen Männern ist der häufigste Krebs der Lungen(bronchial)krebs, bei Frauen der Brustkrebs). Bei Kindern machen Leukämie und Lymphome etwa die Hälfte der Krebskrankheiten aus.

Nach der jährlichen Häufigkeit von neuerkrankten Patienten, altersstandardisiert bezogen auf eine Million unter 15-Jährige, haben wir es im wesentlichen mit folgenden Krebskrankheiten zu tun:

Akute lymphoblastische Leukämie	36
Hirntumoren	25
Neuroblastom	10
Wilms-Tumor	8
Non-Hodgkin-Lymphom	7
Hodgkin-Lymphom	6
Akute myeloische Leukämie	6
Keimzelltumoren	6
Rhabdomyosarkom	5
Retinoblastom	4
Osteosarkom	3
Ewing's-Sarkom	2

Das Auftreten der Krebskrankheiten im Kindesalter ist abhängig vom Lebensalter, das heißt von den jeweils stark profferierenden und differenzierenden Zellpopulationen: das Neuroblastom zum Beispiel hat den Erkrankungsgipfel im Säuglingsalter; das Retinoblastom, der Tumor der Augennetzhaut, kommt nur in den ersten fünf Lebensjahren vor (dann nie mehr!); und die Knochentumoren entstehen erst im älteren Schulalter. Der Kinderkrebsarzt hat es also sowohl mit Neugeborenen und Säuglingen, wie auch mit Klein- und Schulkindern, ja auch mit Adoleszenten zu tun.

Wie kann man Kinderkrebs bekämpfen und heilen?

Da die Krebsgeschwulst völlig aus nicht mehr normal funktionierenden Zellen besteht, gibt es zur Zeit nur einen Weg zur Heilung: Entfernung oder Abtötung bis zur letzten Zelle! Bei kleinen, nur an einem Ort im

Körper sitzenden Tumoren geschieht dies durch Operation („Stahl“) oder Bestrahlung („Strahl“). Damit auch winzige Restmengen von Tumorzellen am Entstehungsort vernichtet werden und natürlich bei allen Krebskrankheiten, die schon über den Körper gestreut haben, muß aber Chemotherapie eingesetzt werden, und zwar über eine entsprechende Zeit, manchmal jahrelang. Diese Chemotherapie besteht aus einer Kombination von zellgiftigen Substanzen, die aber nur ein erfahrener Krebsarzt (Onkologe) einsetzen darf, da durch Überdosierung dieser Zellgifte der Patient sterben oder durch Unterdosierung die Krebsgeschwulst weiter wachsen kann. Diese Krebsmedikamente (Zytostatika) wurden von der Wissenschaft und der Pharmaindustrie sehr mühsam in den letzten 40 Jahren entwickelt und von klinischen Krebsforschern mit viel Erfahrung empirisch auf ihre Wirksamkeit geprüft. Die Zytostatika sind verschiedenster Herkunft und entstammen zum Beispiel:

Kampfgasen	(Stickstofflost und andere alkylierende Substanzen, z. B. ENDOXAN [®]);
Pflanzen	(Vinka-Alkaloide aus dem tropischen Immergrün, z. B. VINCRISTIN [®] ; Podophyllotoxine aus der Maipfelpflanze z. B. VP-16);
Antimetaboliten	(Antinukleinsäurebausteine, z. B. METHOTREXAT [®] , ALEXAN [®] , PURINETHOL [®]);
Schwermetallen	(Platinabkömmlingen, z. B. PLATINEX [®]);
Pilzantibiotika	(Anthrazykline, z. B. ADIRBLASTIN [®]).

Darüber hinaus gibt es noch weitere Herkunftsgruppen.

Meist haben diese Krebsmittel Nebenwirkungen wie Erbrechen, Haarausfall und machen den Patienten durch Unterdrückung der

Produktion von normalen weißen Blutkörperchen wehrlos gegen Infektionen. Die Kunst des Arztes besteht darin, rechtzeitig diese Gefahren zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Die gerade in letzter Zeit von medizinischen Laien so gepriesenen, nebenwirkungsfreien, angeblichen Krebsmittel wie Mistelpräparate, Vitamine, Kräutertees, Diäten und homöopathische Behandlungen können leider nur das „seelische Wohlbefinden“ steigern helfen, nicht aber die Krebszellen im Körper abtöten! Ohne richtige, zum Teil massive Behandlung führen fast alle Krebskrankheiten im Kindesalter in relativ kurzer Zeit, nämlich schon in Wochen bis Monaten, zum Tode. Weil aber die „kindlichen“ Krebszellen besonders strahlen- und chemoempfindlich sind, hat gerade diese hochgiftige Chemotherapie bei Kindern zu dramatischen Heilerfolgen geführt. Für jede Krebsart gibt es heute in ganz Deutschland einheitliche Behandlungsprotokolle mit ganz bestimmten Kombinationen verschiedener Zytostatika. Durch diese rein erfahrungsgemäß herausgefundenen Kombinationen versucht man, die „Giftigkeit“ auf die Krebszelle zu verstärken und andererseits die Nebenwirkungen beim Patienten gerade noch ertragbar zu machen. Am dramatischsten waren die Heilerfolge bei der Leukämie. Die akuten Leukämien bei Kindern waren in den 60er Jahren noch praktisch unheilbar. Durch die deutschen Kinderkrebsärzte wurden systematisch in den letzten 20 Jahren Leukämiebehandlungspläne entwickelt, die international zu den erfolgreichsten der Welt gehören. Inzwischen gibt es in Deutschland über 2000 von Leukämie geheilte Kinder und Jugendliche. Unter Heilung versteht man dabei echte Heilung, d. h. ein rückfallfreies Überleben mit normaler Lebenserwartung und gesunder Nachkommenschaft. Mit wenigen Ausnahmen (z. B. disseminiertes Neuroblastom) haben weltweit die Heilraten bei allen Kinderkrebskrankheiten zwischen 1970 und 1990 zugenommen:

Krebskrankheit	Heilraten (in % der erkrankten Patienten)	
	1970	1990
Akute Lymphoblastische Leukämie	30%	70%
Akute myeloische Leukämie	5%	30%
Hodgkin-Lymphom	70%	90%
Non-Hodgkin-Lymphom	20%	80%
Wilms-Tumor	60%	80%
Osteosarkom	10%	55%
Rhabdomyosarkom	30%	60%

Für den behandelnden Kinderkrebsarzt gibt es kein größeres Erfolgserlebnis, als wenn er nach all den Jahren der schwierigen Behandlung und weiterer Nachsorge seine früheren Patienten erfolgreich mit Beruf und Partnerschaft im Leben stehen sieht oder wenn eine frühere, schon lang geheilte Patientin als stolze Mutter jetzt ihrem Arzt ihr gesundes Baby präsentiert (Abb. 4).

Literatur

- Anders, F.: Tumor formation in platyfish-swordtail hybrids as a problem of gene regulation. *Experientia* 23, 1–10 (1967)
- Christiansen, H., Lampert, F.: Tumour karyotype discriminates between good and bad prognostic outcome in neuroblastoma. *Br.J. Cancer* 57, 121–126 (1989)
- Doll, R.: Progress against cancer: Are we winning the war? *Acta Oncol.* 28, 611–621 (1989)
- Haaf, H.G., Kaatsch, P., Michaelis, J.: Jahresbericht 1992 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität, Mainz (1993)
- Lampert, F., Harbott, J., Ritterbach, J.: Chromosomenaberrationen bei akuten Leukämien im Kindesalter. Analysen von 1009 Patienten. *Klin. Pädiatr.* 203, 311–318 (1991)
- Linos, A., Gray J.E., Orvis, A.L., Kyle R.A., O'Fallon, W.M., Kurland, L.T.: Low-dose radiation and leukemia. *N. Engl.J.Med.* 302, 1101–1105 (1980)
- Magrath, I., Litvak, J.: Cancer in developing countries: Opportunity and challenge. *J.Natl.Cancer Inst.* 85, 862–874 (1993)
- Martos, M.C., Olsen, J.H.: Childhood cancer mortality in the European Community, 1950–1989. *Eur.J.Cancer* 29A, 1783–1798 (1993)



Abb. 4: Diese glückliche 26-jährige Mutter zeigt dem Kinderarzt ihren gesunden Säugling zur routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung. 10 Jahre vorher war sie – von einem auswärtigen Krankenhaus als hoffnungslos mit einer Leukämie im fortgeschrittenen Stadium nach Hause entlassen worden – auf die Station PEIPER der Universitäts-Kinderklinik Gießen zur Intensivbehandlung gekommen.

Parkin, D.M., Stiller, C.A., Draper, G.J., Bieber, C.A.: The international incidence of childhood cancer. *Int.J.Cancer* 42, 511–520 (1988)

Pienta, K.J., Partin, A.W., Coffey, D.S.: Cancer as a disease of DNA organisation and dynamic cell structure. *Cancer Res.* 49, 2525–2532 (1989)

Preston-Martin, S., Pike, M.C. Ross, R.K., Jones, P.A., Henderson, B.E.: Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 50, 7415–7421 (1990)

Priester, A., Mantel, N.: Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian Colleges of Veterinary Medicine. *J. Natl. Cancer Inst.* 47, 1333–1344 (1971)

Raimondi, S.C.: Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 81, 2237–2251 (1993)